

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : B01J 20/32, G01N 30/48, B01D 15/08		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/03261
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Januar 1998 (29.01.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/03600		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juli 1997 (08.07.97)			
(30) Prioritätsdaten: 196 29 206.9 197 26 152.3	19. Juli 1996 (19.07.96) 20. Juni 1997 (20.06.97)	DE DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Egbert [DE/DE]; Elbestrasse 70, D-64390 Erzhausen (DE). LUBDA, Dieter [DE/DE]; Im Bangert 21c, D-64625 Bensheim (DE). WIELAND, Gerhard [DE/DE]; Im Bangert 19, D-64625 Bensheim (DE). CABRERA, Karin [DE/DE]; Mühlweg 14, D-63303 Dreieich (DE). CZERNY, Kristina [DE/DE]; Kastanienweg 33, D-64331 Weiterstadt (DE). DICKS, Edith [DE/DE]; Eberstädter Kirchstrasse 16, D-64297 Darmstadt (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			

(54) Title: CHIRAL NON-PARTICULATE SORBENTS**(54) Bezeichnung:** CHIRALE NICHT-PARTIKULÄRE SORBENTIEN**(57) Abstract**

The invention concerns non-particulate sorbents which are modified by chiral groups, for example on the basis of monolithic base carriers or derivatized polyamide membranes. These sorbents permit high flow rates during enantiomer separation.

(57) Zusammenfassung

Mit chiralen Gruppen modifizierte nicht-partikuläre Sorbentien, beispielsweise auf der Grundlage von monolithischen Basisträgern oder auf der Grundlage von derivatisierten Polyamidmembranen, werden offenbart; sie erlauben bei der Enantiomerentrennung hohe Flussraten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

Chirale nicht-partikuläre Sorbentien

Die Erfindung betrifft chirale nicht-partikuläre Sorbentien und deren Verwendung für die Enantiomerentrennung.

5

Chirale Trennmaterialien für die Trennung von Enantiomeren sind in großer Anzahl im Stand der Technik bekannt. Es handelt sich ausschließlich um partikuläre Trennmaterialien. Die bekannten chiralen Trennmaterialien bestehen entweder aus der chiralen Verbindung selbst (zum Beispiel Cellulosetriacetat) oder aber ein chiraler Separationseffektor ist auf einen Träger aufgezogen oder chemisch an einen Träger gebunden. Außerdem ist es möglich, chirale Separationseffektoren, die mit einer stationären Phase in Wechselwirkung treten, dem Elutionsmittel zuzusetzen (dynamische Belegung).

15

Chirale Separationseffektoren sind in großer Zahl bekannt; die wichtigsten Gruppen bekannter chiraler Separationseffektoren sind:

a) Aminosäuren und ihre Derivate, z.B. L-Phenylalanin, oder D-Phenylalanin, Ester oder Amide von Aminosäuren oder acylierte Aminosäuren oder Oligopeptide;

b) natürliche und synthetische Polymere mit einer Asymmetrie oder Disymmetrie in der Hauptkette; dazu gehören Proteine (z.B. saures α_1 -Glycoprotein, Rinderserumalbumin, Cellulase; siehe J. Chrom. 264, Seiten 63 -68 (1983), J. Chrom. 269, Seiten 71 - 80 (1983), WO 91/12

25

221), Cellulose und Cellulosederivate, sowie andere Polysaccharide und deren Derivate (z.B. Cellulosetribenzoat, Cellulosetribenzylether, Cellulose-trisphenylcarbamat, Cellulose-tris-3-chlorbenzoat, Amylose-tris-(3,5-dimethylphenylcarbamat), Cellulose-tris-(3,5-dimethylbenzoat), Cellulose-tris-(3,5-dimethylphenylcarbamat); siehe EP 0 147 804, EP 0 155 637, EP 0 718 625);

- c) Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate (z.B. J. High Resol. Chrom. & Chromat. Comm. 3, Seiten 147 - 148 (1984); EP 0 407 412; EP 0 445 604);
- d) Polymere mit Asymmetriezentren in der Seitenkette (z.B. EP 0 249 078; EP 0 282 770; EP 0 448 823);
- e) Polymere, die um chirale Strukturen polymerisiert werden ("inprint"-Polymere (z.B. J. Chromat. 707, Seiten 199 - 203 (1995); J. Chromat. 694, Seiten 3 - 13 (1995)).

10 Chirale Trennmaterialien des Standes der Technik sind partikuläre Sorbentien und werden vorzugsweise in der Säulenchromatographie verwendet. Die dabei verwendeten Säulenpackungen erfordern einen erheblichen Betriebsdruck, damit akzeptable Flußraten erreicht werden. Auch ist die mechanische Stabilität der partikulären Sorbensbetten nicht
15 sehr gut.

20 Es stellt sich also die Aufgabe, Verfahren zur Enantiomerentrennung unter Verwendung von stabileren Sorbenspackungen, die auch höhere Flußgeschwindigkeiten erlauben, sowie stabilere chiral derivatisierte Sorbentien bereitzustellen.

25 Es wurde gefunden, daß nicht-partikuläre Sorbentien für die Enantiomerentrennung eingesetzt werden können, wobei hohe Elutionsgeschwindigkeiten erreicht werden können. Die Aufgabe wird durch die Bereitstellung von nicht-partikulären Sorbentien, die chirale Separationseffektoren aufweisen, gelöst. Nicht-partikuläre Sorbentien sind insbesondere Sorbentien auf der Grundlage von monolithischen Grundkörpern und auch auf der Grundlage von porösen Membranen.

Gegenstand der Erfindung ist ein chirales nicht-partikuläres Sorbens auf der Grundlage eines porösen Formkörpers, insbesondere auf der Grundlage eines porösen keramischen Formkörpers, der untereinander verbundene Makroporen sowie Mesoporen in den Wänden der Makroporen aufweist, wobei der Durchmesser der Makroporen einen Medianwert größer als 0,1 µm aufweist, und wobei der Durchmesser der Mesoporen einen Medianwert von 2 und 100 nm aufweist, oder auf der Grundlage eines porösen Formkörpers aus Polyamid.

5 Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen chiralen nicht-partikulären Sorbens für die chromatographischen Trennung von Enantiomeren.

10 Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur chromatographischen Trennung von Enantiomeren, wobei ein erfindungsgemäßes chirales nicht-partikuläres Sorbens verwendet wird.

15 Die Abbildungen 1 bis 3 stellen Elutionsdiagramme von verschiedenen Anwendungen dar; die experimentellen Einzelheiten sind in den Anwendungsbeispielen A - C beschrieben.

20 Es zeigte sich überraschenderweise, daß bei der Verwendung von nicht-partikulären, insbesondere monolithischen Sorbentien die H/u-Kurven flach sind. Weiterhin werden bei nicht-partikulären Sorbentien, die einen geringen Druckabfall verursachen, niedrige Trennstufenhöhen gefunden. Durch lassen sich präparativ-chromatographische Trennverfahren unter Verwendung von nicht-partikulären Sorbentien wesentlich besser als bei 25 Verwendung von partikulären Sorbentien optimieren; die Wirtschaftlichkeit dieser Prozesse kann bedeutend verbessert werden.

30

Der erfindungsgemäß verwendete Begriff "nicht-partikuläre" Sorbentien stellt den Gegensatz zu bekannten oben gekennzeichneten partikulären Sorbentien dar, bei denen das Sorbensbett aus einzelnen diskreten Partikeln besteht. Sowohl monolithische Sorbentien als auch mit Separationseffektoren derivatisierte Membranen werden von dem Begriff nicht-partikuläre Sorbenzien umfaßt.

5 Monolithische Sorbentien sind grundsätzlich aus der Literatur bekannt; dazu gehören vor allem poröse keramische Formkörper, wie sie in WO 10 94/19 687 und in WO 95/03 256 offenbart sind. Von dem Begriff monolithische Sorbenzien werden im weiteren Sinn auch Formkörper aus Polymerisaten umfaßt, wie sie von F. Svec und J.M. Frechet (1992) Anal. Chem. 64, Seiten 820 - 822, und von S. Hjerten et al. (1989) J. Chromatogr. 473, Seiten 273 - 275, beschrieben wurden.

15 20 Als Grundträger werden die in WO 95/03 256 offenbarten porösen keramischen Formkörper, die untereinander verbundene Makroporen sowie Mesoporen in den Wänden der Makroporen aufweisen, wobei der Durchmesser der Makroporen einen Medianwert größer als 0,1 µm aufweist, und wobei der Durchmesser der Mesoporen einen Medianwert von 2 und 100 nm aufweist, besonders bevorzugt. Diese Grundträger lassen sich nach grundsätzlich bekannten Verfahren modifizieren, wobei für die erfindungsgemäße Enantiomerentrennung geeignete Sorbentien erhalten werden. Geeignete Modifikationsverfahren sind dem Fachmann bekannt und in 25 Handbüchern beschrieben, z.B. in Unger, K.K. (ed) Porous Silica, Elsevier Scientific Publishing Company (1979) oder in Unger, K.K. Packings and Stationary Phases in Chromatographic Techniques, Marcel Dekker (1990).

30

Mit Separationseffektoren derivatisierte adsorptiv wirksame Membranen sind in WO 91/03 506, in DE 196 27 302.1 und in WO 96/22 316, sowie in PCT/EP97/02 768 offenbart. Besonders bevorzugt ist die Verwendung der in WO 96/22 316, in DE 196 27 302.1 und in PCT/EP97/02 768 offen-

5 barten derivatisierten Polyamidmembranen. Verfahren zur Herstellung dieser Membranen sind in diesen Druckschriften angegeben. Diese Membranen können auch mit chiralen Separationseffektoren derivatisiert werden.

10 Als Basispolymer insbesondere für Membranen geeignete Polyamide sind dem Fachmann bekannt und sind auch kommerziell erhältlich. Dazu gehören z.B. die unter dem Handelsnamen NYLON® bekannten Polymere,

15 z.B. NYLON® 66 und NYLON® 6. Die Umsetzung derartiger Membranen ist bevorzugt, da unter den Reaktionsbedingungen, wie sie in DE 195 01 726.9 und DE 196 24 813.2 verwendet werden (Reaktionstemperatur unter 80 °C), deren Form erhalten bleibt, während andere Verfahren zur Derivatisierung von Polyamid in der Schmelze oder in Lösung ausgeführt werden.

20 Neben Azlacton- und Epoxidgruppen können die in den vorgenannten Anmeldungen offenbarten modifizierten Polyamide insbesondere Carboxyl-, Amino- oder Hydroxygruppen enthalten. Diese Gruppen erlauben es,

25 chirale Separationseffektoren nach an sich bekannten Verfahren an die Polyamide zu binden. Auf die in den vorgenannten Anmeldungen offenbarten polymerisierbaren modifizierten Polyamide können optisch aktive Monomere, wie sie beispielsweise in EP 0249 078, EP 0 282 770 und EP 0 448 823 offenbart werden, nach an sich bekannten Methoden polymerisiert werden.

Die adsorptive oder chemische Bindung der chiralen Separationseffektoren kann beispielsweise erzielt werden, indem man zunächst funktionelle Gruppen, wie z.B. Amino-, Carboxy, Carbonyl-, Hydroxy- oder Epoxygruppen oder Azlactonreste in den Grundträger einführt. Anschließend 5 können beispielsweise chirale Separationseffektoren, die Aminogruppen enthalten (z.B. optisch aktive Amine, wie sie z.B. in EP 0 249 078 offenbart werden, Aminosäuren, Aminosäureester und -amide, Oligopeptide, Proteine, Aminozucker), unter Verwendung von wasserabspaltenden Mitteln, wie z.B. Carbodiimiden, an mit Carboxylgruppen modifizierten 10 Grundträger gebunden werden. Diese chiralen Separationseffektoren können auch unter Verwendung von mit Azlacton- oder Epoxidgruppen modifizierten Grundträger gebunden werden. Chirale Separationseffektoren, die Carboxylgruppen enthalten (z.B. Aminosäuren oder N-acylierte Aminosäuren, Oligopeptide, Proteine, optisch aktive Carbonsäuren), können unter Verwendung von wasserabspaltenden Mittel, wie 15 z.B. Carbodiimiden, an mit Amino- oder Hydroxygruppen modifizierten Grundträger gebunden werden. Chirale Separationseffektoren, die Hydroxylgruppen enthalten (z.B. Polysaccharide und deren Derivate, Cyclodextrine und deren Derivate) können unter Verwendung von wasserabspaltenden Mittel, wie z.B. Carbodiimiden, an mit Carboxylgruppen 20 modifizierten Grundträger gebunden werden. Außerdem können chirale Separationseffektoren durch bifunktionelle Reagenzien (z.B. Diisocyanate) an entsprechend modifizierte Grundträger gebunden werden. Chirale Sorbentien, die chemisch gebundene Cyclodextrine als chiralen Separationseffektor enthalten, sind ausgehend von den bevorzugten Grundträgern nach den in EP 0 445 604 offenbarten Methoden zugänglich. 25

Diese Verfahren und gängige Varianten sind dem Fachmann bekannt und in Handbüchern und Übersichtsartikeln beschrieben.

Unter dem Begriff chiral derivatisiertes nicht-partikuläres Sorbens, beziehungsweise derivatisierter nicht-partikulärer Formkörper wird erfindungsgemäß ein nicht-partikulärer Grundträger verstanden, der einen chiralen Separationseffektor enthält. Dabei kann der chirale Separationseffektor 5 chemisch gebunden oder adsorbiert oder dynamisch belegt vorliegen.

Es wurde gefunden, daß bei Verwendung dieser bevorzugten Sorbentien die Flußgeschwindigkeit über einen weiten Bereich variiert werden kann, ohne daß die Trenneigenschaften dabei verschlechtert werden. Unter 10 Ausnutzung dieser Eigenschaft ist es möglich, die Flußgeschwindigkeit an das Elutionsprofil anzupassen, ohne daß die Trennleistung verringert wird. Dadurch kann der Zeitbedarf der Trennung stark reduziert werden. Insbesondere für präparative Trennungen oder für Serienanalysen ergeben sich somit große Vorteile.

15 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung in weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeine Weise limitierende Offenbarung 20 aufzufassen.

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen, sowie der korrespondierenden Anmeldungen DE 196 29 206.9, eingereicht am 19.07.1996, sowie 25 DE 197 26 152.3, eingereicht am 20.06.1997, sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

30

Bispiele

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern und stellen keine Einschränkung der Erfindung dar.

5 Im folgenden wird unter Raumtemperatur eine Temperatur zwischen 15 und 30 °C verstanden.

Beispiel 1: Herstellung eines chiralen Sorbens, an das**β-Cyclodextrin chemisch gebunden ist**

Ein poröser Formkörper, hergestellt nach EP 0 710 219, wird analog zu der Beschreibung von Beispiel 2 aus EP 0 445 604 mit einer Reaktionslösung aus β-Cyclodextrin, Chlorameisensäure-p-nitrophenylester und 3-(2-Aminoethyl)aminopropyltrimethoxysilan zu einem chiralen Sorbens mit 15 chemisch gebundenem β-Cyclodextrin umgesetzt. Dazu wird die Reaktionslösung durch den Formkörper gepumpt.

20 Es wird ein modifizierter monolithischer Formkörper erhalten, an dem β-Cyclodextrin chemisch gebunden vorliegt.

Beispiel 2: Herstellung eines C₁₈-RP Sorbens

Ein poröser Formkörper, hergestellt nach EP 0 710 219, wird mit Methyl-25 octadecyldichlorsilan chemisch derivatisiert; dazu wird die Reaktionslösung durch den Formkörper gepumpt.

30 Es wird ein modifizierter monolithischer Formkörper erhalten, der mit C₁₈-Alkylgruppen derivatisiert ist, und der als stationäre Phase für die Enantiomerentrennung mit dynamisch belegtem Sorbens geeignet ist (siehe Anwendungsbeispiele B und C).

**Beispiel 3: Umsetzung einer Polyamidhohlfasermembran mit
Vinyldimethylazlacton**

2,56 g 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) und 32 ml Vinyldimethylazlacton werden in 160 ml Dimethylformamid gelöst. Ein Polyamidhohlfaserbündel (Polyamid 6, 64 Fäden; Durchmesser der Einzelfaser; innen 5 0,2 mm, außen 0,5 mm; mittlere Porenweite 0,5 µm) wird in eine 300 -

10 10 mm Chromatographiesäule SUPERFORMANCE® (Fa. Merck KGaA) gepackt und die obige Lösung bei Raumtemperatur mit einem Fluß von 2 ml/min 24 Stunden durch das Hohlfaserbündel im Kreis gepumpt. Anschließend wird das derivatisierte Hohlfaserbündel mit Dimethylformamid, Aceton, Essigsäureethylester und Aceton gespült und im Vakuumtrockenschrank bei 50 °C getrocknet.

15 **Beispiel 4: Bindung von γ - Globulin an eine mit Vinyldimethylazlacton aktivierte Polyamidhohlfasermembran**

1 g γ -Globulin wird in 100 ml Tris-Puffer (50 mM, pH 7,4) gelöst und in der in Beispiel 1 beschriebenen Apparatur durch das nach Beispiel 3 derivatisierte Hohlfaserbündel bei Raumtemperatur im Kreis gepumpt (Fluß: 5 ml/min). Dabei wurden die Proteinkonzentration in der Lösung und deren Abnahme kontinuierlich UV-spektrophotometrisch bestimmt; nach zwei 20 Stunden blieb die Proteinkonzentration in der umgepumpten Lösung konstant. Nach Auswaschen des Hohlfaserbündels mit Tris-Puffer (50 mM, pH 7,4) und 0,1 M Essigsäure wurde das im Hohlfaserbündel kovalent gebundene Protein bestimmt: 66,5 mg.

25 γ -Globulin ist ein Polymeres, das eine Chiralität in der Hauptkette aufweist. Es resultiert ein Hohlfasermodul mit einer chiral modifizierten Polyamidmembran.

In ähnlicher Weise lässt sich beispielsweise Rinderserumalbumin an eine mit Azlacton- oder Epoxygruppen aktivierte Polyamidmembran binden. Es entsteht ein chirales Sorbens, das ähnlich wie in J. Chrom. 264, Seiten 63 - 68 (1983) beschrieben, für die Trennung von Enantiomeren geeignet ist.

5

Anwendungsbeispiel A: Trennung von racemischen Cromakalim an einem chiralen Sorbens, das β -Cyclodextrin chemisch gebunden enthält

10 Ein entsprechend Beispiel 1 hergestellter modifizierter monolithischer Formkörper (83 x 7,2 mm) wird als Sorbens verwandt und racemisches Cromakalim unter folgenden Bedingungen aufgetrennt:

Probe: Cromakalim (0,2 mg/ml in Ethanol)

Injektionsvolumen: 5 μ l

15 Eluent: Methanol/Wasser (20/80; v/v)

Temperatur: Raumtemperatur

Fluß: 1,0 ml/min

Detektion: 254 nm

20 Das Elutionsdiagramm ist in Abbildung 1 dargestellt.

Anwendungsbeispiel B: Trennung von racemischen Chlorthalidon mit dynamischer β -Cyclodextrinbelegung

25 Ein entsprechend Beispiel 2 hergestellter modifizierter monolithischer Formkörper (RP-18; 83 x 7,2 mm) wird als Sorbens verwandt und racemisches Chlorthalidon unter folgenden Bedingungen aufgetrennt:

30

Probe: Chlorthalidon (0,44 mg/ml)
Injektionsvolumen: 5 μ l
Eluent: Methanol/wäßrige 25 mM Natriumphosphatlösung (pH 2)
mit 10 mM β -Cyclodextrin (20/80; v/v)

5 Temperatur: Raumtemperatur
Fluß: 1,0 ml/min
Detektion: 254 nm

Das Elutionsdiagramm ist in Abbildung 2 dargestellt.

10

Anwendungsbeispiel C: Trennung von racemischen Prominal mit dynamischer β -Cyclodextrinbelegung

Ein entsprechend Beispiel 2 hergestellter modifizierter monolithischer

15 Formkörper (RP-18; 83 x 7,2 mm) wird als Sorbens verwandt und
racemisches Prominal unter folgenden Bedingungen aufgetrennt:

Probe: Prominal (0,55 mg/ml)
Injektionsvolumen: 5 μ l
Eluent: Methanol/wäßrige 25 mM Natriumphosphatlösung (pH 2)
20 mit 10 mM β -Cyclodextrin (20/80; v/v)
Temperatur: Raumtemperatur
Fluß: 1,0 ml/min
Detektion: 254 nm

25 Das Elutionsdiagramm ist in Abbildung 3 dargestellt.

30

Ansprüche

1. Chirales nicht-partikuläres Sorbens auf der Grundlage eines porösen Formkörpers.

5

2. Chirales Sorbens nach Anspruch 1, wobei als Grundlage ein poröser keramischer Formkörper verwendet wird, der untereinander verbundene Makroporen sowie Mesoporen in den Wänden der Makroporen aufweist, wobei der Durchmesser der Makroporen einen Medianwert größer als 0,1 µm aufweist, und wobei der Durchmesser der Mesoporen einen Medianwert von 2 und 100 nm aufweist.

10

3. Chirales Sorbens nach Anspruch 1, wobei als Grundlage ein poröser Formkörper aus Polyamid verwendet wird.

15

4. Verwendung eines chiralen nicht-partikulären Sorbens nach einem der Ansprüche 1 bis 3 für die chromatographischen Trennung von Enantiomeren.

20

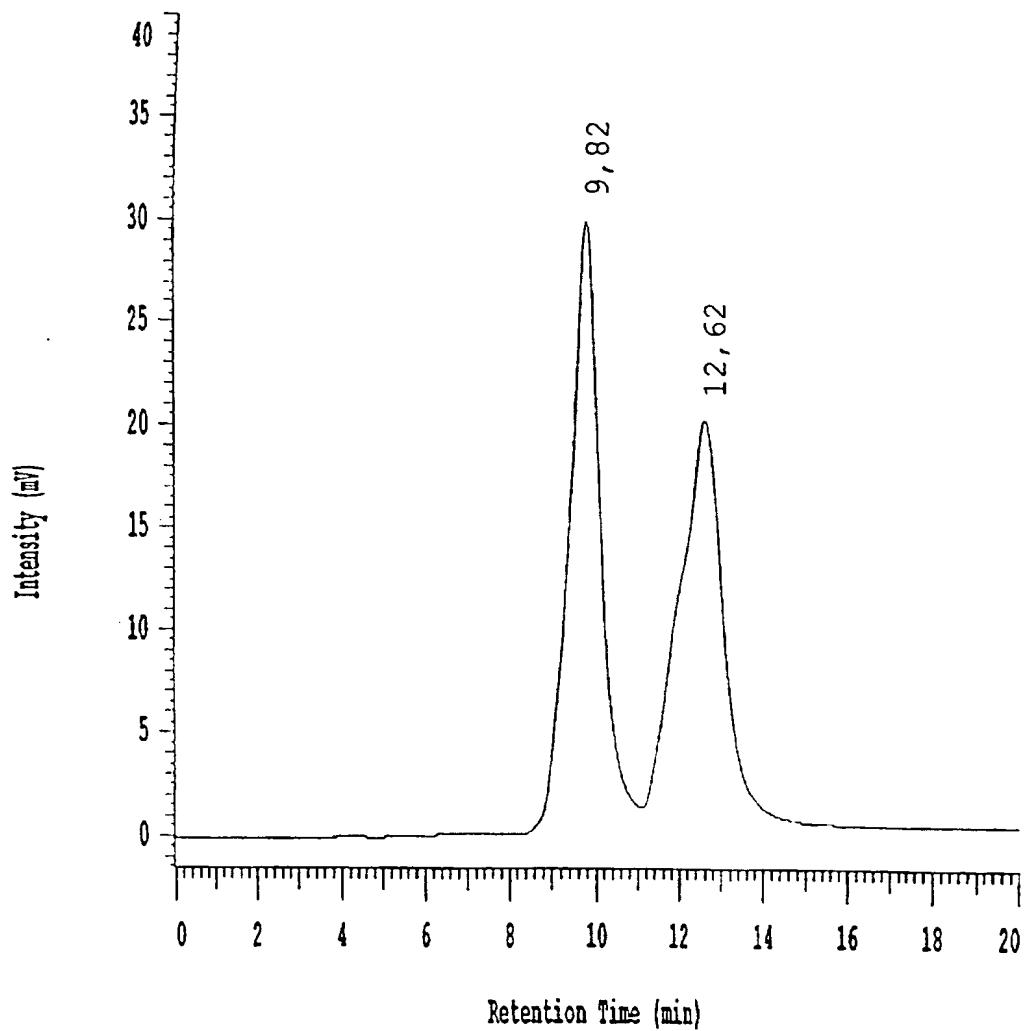
5. Verfahren zur chromatographischen Trennung von Enantiomeren, dadurch gekennzeichnet, daß ein chirales nicht-partikuläres Sorbens nach einem der Ansprüche 1 bis 3 verwendet wird.

25

30

1/2

Fig. 1



2/2

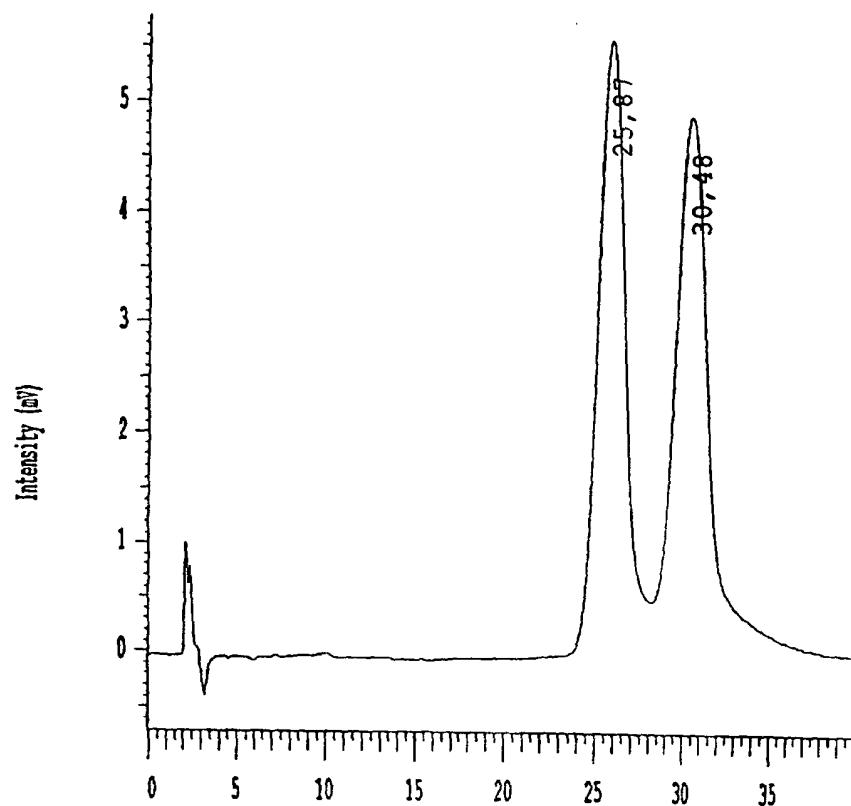


Fig. 2

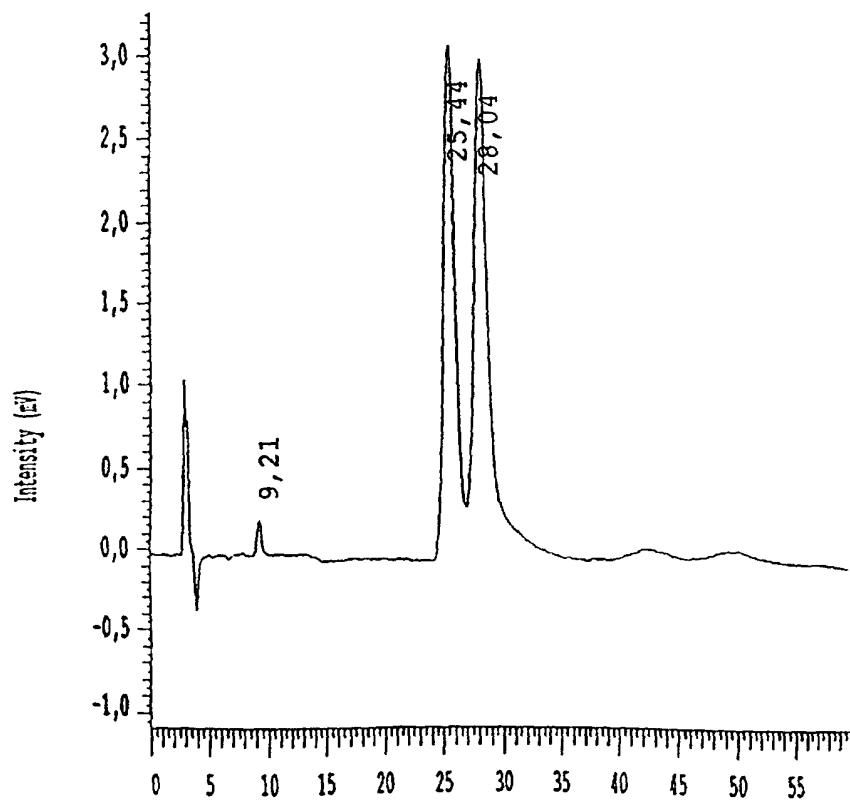


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/03600

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 B01J20/32 G01N30/48 B01D15/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 B01J G01N B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 080 795 A (PIRKLE) 14 January 1992 see column 6, line 23 - column 7, line 42 ---	1,4,5
A	DE 38 43 226 A (BOEHRINGER) 28 June 1990 see page 2, line 56 - page 4, line 2 ---	1,2,4,5
A	WO 94 19687 A (MERCK) 1 September 1994 cited in the application see page 5, line 27 - page 7, line 6 ---	1,2
A	WO 95 03256 A (MERCK) 2 February 1995 cited in the application see page 23; claims 1-5 ---	1,2
A	WO 93 07945 A (CORNELL RES. FOUND.) 29 April 1993 see page 7, paragraph 2 ---	1
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

1 Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report

10 November 1997

24.11.97

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wendling, J-P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 00805 A (SARTORIUS) 23 January 1992 see page 14, line 15 - page 17, line 33 -----	1,3
1		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 97/03600

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5080795 A	14-01-92	AT 134161 T CA 2083388 A DE 69117181 D DE 69117181 T EP 0532664 A WO 9117816 A	15-02-96 24-11-91 28-03-96 29-08-96 24-03-93 28-11-91
DE 3843226 A	28-06-90	NONE	
WO 9419687 A	01-09-94	CZ 9502142 A EP 0686258 A	15-05-96 13-12-95
WO 9503256 A	02-02-95	JP 6265534 A JP 7041374 A EP 0710219 A US 5624875 A	22-09-94 10-02-95 08-05-96 29-04-97
WO 9307945 A	29-04-93	DE 69211010 D DE 69211010 T EP 0609373 A JP 7501140 T US 5453185 A US 5334310 A	27-06-96 23-01-97 10-08-94 02-02-95 26-09-95 02-08-94
WO 9200805 A	23-01-92	DE 4122851 A DE 59107131 D EP 0538315 A	16-01-92 01-02-96 28-04-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Europäisches Patentamt
Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/03600

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 B01J20/32 G01N30/48 B01D15/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 B01J G01N B01D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 080 795 A (PIRKLE) 14.Januar 1992 siehe Spalte 6, Zeile 23 - Spalte 7, Zeile 42 ---	1,4,5
A	DE 38 43 226 A (BOEHRINGER) 28.Juni 1990 siehe Seite 2, Zeile 56 - Seite 4, Zeile 2 ---	1,2,4,5
A	WO 94 19687 A (MERCK) 1.September 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 5, Zeile 27 - Seite 7, Zeile 6 ---	1,2
A	WO 95 03256 A (MERCK) 2.Februar 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 23; Ansprüche 1-5 ---	1,2
A	WO 93 07945 A (CORNELL RES. FOUD.) 29.April 1993 siehe Seite 7, Absatz 2 ---	1
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10.November 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24.11.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wendling, J-P

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen
PCT/EP 97/03600

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 00805 A (SARTORIUS) 23.Januar 1992 siehe Seite 14, Zeile 15 - Seite 17, Zeile 33 -----	1,3
1		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

des Aktenzeichen

PCT/EP 97/03600

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5080795 A	14-01-92	AT 134161 T CA 2083388 A DE 69117181 D DE 69117181 T EP 0532664 A WO 9117816 A	15-02-96 24-11-91 28-03-96 29-08-96 24-03-93 28-11-91
DE 3843226 A	28-06-90	KEINE	
WO 9419687 A	01-09-94	CZ 9502142 A EP 0686258 A	15-05-96 13-12-95
WO 9503256 A	02-02-95	JP 6265534 A JP 7041374 A EP 0710219 A US 5624875 A	22-09-94 10-02-95 08-05-96 29-04-97
WO 9307945 A	29-04-93	DE 69211010 D DE 69211010 T EP 0609373 A JP 7501140 T US 5453185 A US 5334310 A	27-06-96 23-01-97 10-08-94 02-02-95 26-09-95 02-08-94
WO 9200805 A	23-01-92	DE 4122851 A DE 59107131 D EP 0538315 A	16-01-92 01-02-96 28-04-93